

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/002539

International filing date: 18 February 2005 (18.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-044813
Filing date: 20 February 2004 (20.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 28 April 2005 (28.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

08. 3. 2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 4 年 2 月 2 0 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 0 4 4 8 1 3

パリ条約による外国への出願
に用いる優先権の主張の基礎
となる出願の国コードと出願
番号

The country code and number
of your priority application,
to be used for filing abroad
under the Paris Convention, is

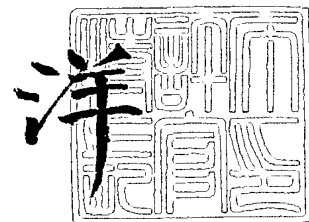
J P 2 0 0 4 - 0 4 4 8 1 3

出 願 人
Applicant(s): 株式会社三和化学研究所

2 0 0 5 年 4 月 1 4 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



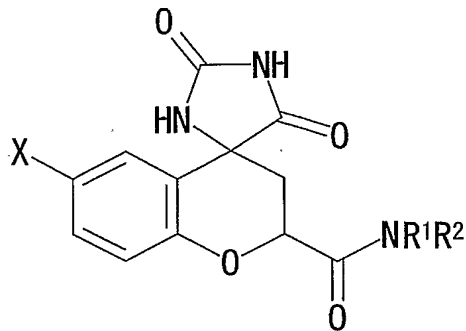
【書類名】 特許願
【整理番号】 SKK1510P
【提出日】 平成16年 2月20日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 A61K 31/415
【発明者】
 【住所又は居所】 埼玉県さいたま市高鼻町 1 丁目 1 - 1 9 9 - 1
 【氏名】 梯 彰弘
【発明者】
 【住所又は居所】 埼玉県さいたま市高鼻町 2 - 1 5 2 - 2
 【氏名】 齋藤 由香
【発明者】
 【住所又は居所】 埼玉県鴻巣市大間 4 丁目 1 9 - 5 ミールム 1 0 2
 【氏名】 森 加奈
【発明者】
 【住所又は居所】 名古屋市東区東外堀町 3 5 番地 株式会社 三和化学研究所 内
 【氏名】 水野 邦治
【特許出願人】
 【識別番号】 000144577
 【氏名又は名称】 株式会社 三和化学研究所
 【代表者】 山本 一雄
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 000918
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

一般式

【化 1】



(式中 X はハロゲンを意味し、 R^1 および R^2 は、同時にあるいは別々に、水素原子、置換されていてもよい C1-6 アルキル基を示すか、又は、 R^1 と R^2 は一緒にて窒素原子と共に或いは更に他の窒素原子又は酸素原子と共に 5 ～ 6 員の複素環を示す。)

で示される化合物を有効成分とする、重症糖尿病網膜症の予防又は治療剤。

【請求項 2】

化合物が (2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリン]-2-カルボキサミドである、請求項 1 に記載の重症糖尿病網膜症の予防又は治療剤。

【請求項 3】

糖尿病増殖前網膜症又は／及び糖尿病増殖網膜症への進展抑制剤、又は、糖尿病増殖前網膜症又は／及び糖尿病増殖網膜症の進行抑制剤として使用される、請求項 1 又は 2 に記載の重症糖尿病網膜症の予防又は治療剤。

【請求項 4】

経口剤の形態を有する、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の重症糖尿病網膜症の予防又は治療剤。

【書類名】明細書

【発明の名称】重症糖尿病網膜症の予防又は治療剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、ヒダントイン誘導体、特に(2S,4S)-6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリン]-2-カルボキサミドの新たな医薬用途に関するものである。

【背景技術】

【0002】

糖尿病合併症の中で深刻な疾患として糖尿病網膜症がある。糖尿病網膜症は糖尿病患者の約40%が罹患しているといわれ、初期の単純網膜症に始まり、増殖前網膜症及び増殖網膜症の段階で重症化する。この中で特に問題となっているのは増殖網膜症であり、最悪の場合は失明に至る。また、中途失明の原因疾患として、増殖糖尿病網膜症が第一位となっていることから、早急な対策が求められている。そこで、糖尿病網膜症に対する対策として、いかにして増殖前網膜症及び増殖網膜症へと進展させないか、あるいは増殖前網膜症及び増殖網膜症の進行をいかに阻止するかに対策が求められている。

【0003】

単純網膜症では毛細血管瘤が形成され、血管透過性亢進により硬性白斑や網膜浮腫を認めるようになる。増殖前網膜症では、網膜血管障害・閉塞により、網膜組織の虚血による軟性白斑やIRMA（網膜内最小血管異常症）等がみられる。さらに増殖網膜症になると新生血管が形成され、硝子体出血、牽引性網膜剥離が認められ、重篤な視力障害が起こる。網膜症では、牽引性網膜剥離と血管新生緑内障が失明の2大原因である。

【0004】

一般的に単純網膜症は網膜症の中でも進行が遅く、通常3～10年持続する。増殖前網膜症の期間は半年～3年といわれ、重症化に伴い進行は早く、数週～数ヶ月で増殖網膜症へと進展、移行するとされる。これらのことから、増殖前網膜症や増殖網膜症への進展、移行を阻止し、あるいは増殖前網膜症や増殖網膜症の進行をいかに遅らせるかが失明を防止する上で重要な鍵となっている。

【0005】

DCCT Study（米国で実施された大規模臨床試験。1型糖尿病に対する強化インスリン療法の効果を評価）やKumamoto Study（熊本大学で実施された臨床試験。2型糖尿病に対する強化インスリンの効果を評価）において、厳格な血糖コントロールが網膜症発症予防や軽症の非増殖性網膜症である単純網膜症などの軽度網膜症の進展をある程度阻止することが示された。しかしながら、重症の非増殖性網膜症である増殖前網膜症や増殖網膜症においては、厳格な血糖コントロールを実施しても、網膜症の進行、進展は阻止出来ず、硝子体出血や網膜剥離が絶えないなど、血糖降下剤だけでは防止できないのが現状である。

【0006】

単純網膜症に有効とされる薬剤はこれまでも幾つか報告されているが、増殖前網膜症、増殖網膜症に対して有効であるという薬剤は未だ報告されていない。一方、増殖前網膜症、増殖網膜症に対しては、汎光凝固療法が有効とされ適用されているが、血管新生緑内障の発現や糖尿病黄斑症の合併や悪化など問題点も多い。また、増殖網膜症に対する硝子体手術は有効性が数多く報告された治療法であるが、患者の負荷が大きく、また手術を実施できる眼科医がまだ少ないなど課題が多い。

【0007】

本出願会社において発見された(2S,4S)-6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリン]-2-カルボキサミドを含むヒダントイン誘導体については、特開昭61-200991に糖尿病性神経障害に対する用途が、特開平4-173791には循環器系疾患に対する用途が、特開平6-135968には老化に伴う諸疾患に対する用途が、特開平7-242547には糖尿病性単純網膜症に対する用途が、特開平8-231549には糖尿病性角膜症に対する用途が記載されている。しかしながら、糖尿病増殖前網膜症や糖尿病増殖網膜症については、ヒダントイン誘導体の有効性は報告されていない。

【0008】

以上述べたように、糖尿病増殖前網膜症や糖尿病増殖網膜症については、医療現場から有効性の高い治療法の確立が強く求められている。ところが、このような治療薬の開発にとって重要な実験的糖尿病増殖網膜症に対する評価モデルはこれまで報告が無く、その有効性を示すことができなかった。

【0009】

近年、ヒト増殖網膜症に類似した病態を示すモデルとして、自然発症糖尿病トリイ (Spontaneously Diabetic Torii: SDT) ラットが報告され、注目を集めている。SDT ラットは、雄性において20週令前後で糖尿病を発症し、高週令になると、増殖前網膜症の特徴であるIRMA (網膜内最小血管異常症)、及び増殖網膜症の特徴である網膜出血及び血管新生増殖膜の形成を呈し、牽引性網膜剥離を発症する。糖尿病の発現とともに膵ラ氏島の繊維化や出血がみられるが、WBN/Kob ラットやBB ラットなど1型糖尿病ラットが示す炎症性の変化が小さいことから、2型糖尿病モデルに属すると言われている。ヒト糖尿病は多くが2型糖尿病であることから、本ラットにおける効果は、ヒト糖尿病増殖前網膜症や糖尿病増殖網膜症への有効性を考える上で大変貴重なデータを提供するものである。

【0010】

【特許文献1】特開昭61-200991

【特許文献2】特開平4-173791

【特許文献3】特開平6-135968

【特許文献4】特開平7-242547

【特許文献5】特開平8-231549

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明は、以上のような背景を考慮してなされたものであり、糖尿病増殖前網膜症又は／及び糖尿病増殖網膜症に対する医薬、即ち、重症糖尿病網膜症の予防又は治療剤を提供することを課題とする。

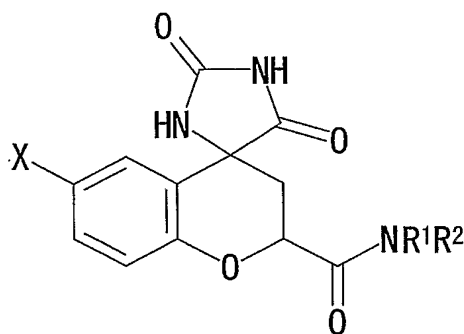
【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明者らは、ヒト類似の増殖性網膜病変を示すSDTラットに長期間(2S,4S)-6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリン]-2-カルボキサミド (以下SNK-860と略する) を投与して、その発症に対する抑制効果を調べた。その結果、失明に直結する病変、牽引性網膜剥離の発症を強力に抑制することを明らかにした。即ち、本発明は、下記一般式で記載されるヒダントイン誘導体、中でも、(2S,4S)-6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリン]-2-カルボキサミドを有効成分とする、重症糖尿病網膜症の予防又は治療剤である。

【0013】

【化1】



(式中Xはハロゲンを意味し、 R^1 および R^2 は、同時にあるいは別々に、水素原子、置換されていてもよいC1-6アルキル基を示すか、又は、 R^1 と R^2 は一緒に窒素原子と共に或いは更に他の窒素原子又は酸素原子と共に5～6員の複素環を示す。尚、Xのハロゲンはフッ素が好ましい。また、C1-6アルキル基としては、メチル基が好ましい。)

【0014】

本発明の重症糖尿病網膜症の予防又は治療剤は、主として、糖尿病増殖前網膜症又は／及び糖尿病増殖網膜症への進展抑制剤、又は、糖尿病増殖前網膜症又は／及び糖尿病増殖網膜症の進行抑制剤として使用される。

【発明の効果】

【0015】

本発明は、IRMA（網膜内最小血管異常症）及び牽引性網膜剥離を発現する動物モデルを用いて、本薬物の重症糖尿病網膜症への有効性を明確に示したものである。これまで有効な薬物が全くなかった重症糖尿病網膜症、即ち、糖尿病増殖前網膜症や糖尿病増殖網膜症において、薬物治療の可能性を開くものである。

【発明を実施するための最良の形態】

【0016】

本発明においては、汎網膜光凝固の適用を考慮すべきとされる重症非増殖性の増殖前網膜症と増殖糖尿病網膜症を重症糖尿病網膜症と定義する。以下に、本発明を更に詳細に説明する。

【0017】

ヒダントイン誘導体（中でも、SNK-860）は、通常の製剤技術により、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤、シロップ剤として経口的に、或いは注射剤、坐剤等として非経口的に投与することができる。固形剤の場合には、製剤化に際して薬理的に認容し得る賦形剤、例えば澱粉、乳糖、精製白糖、グルコース、結晶セルロース、カルボキシセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシエチルセルロース、磷酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、アラビアゴム等を用いることができ、必要であれば滑沢剤、結合剤、崩壊剤、被覆剤、着色剤等を配合することができる。又、液剤の場合には、安定剤、溶解助剤、懸濁化剤、乳化剤、緩衝剤、保存剤等を用いることができる。多様な製剤化が可能であるが、精製白糖を配合した経口剤が好ましい。投与量は、症状、年齢、投与法、剤型等により異なるが、通常の場合には、成人に対し上記の化合物として1日当たり0.1 - 100mgの範囲内、好ましくは1-60mgを1日当たり1回又は数回に分けて連日投与するのが好ましい。

【0018】

[薬効薬理試験例1]

1. 方法

自然発症糖尿病トリイ（SDT）ラットは約20週齢で糖尿病を発症する。従って今回、25週令前後で血糖値を確認し、血糖値の上昇（300 mg/dl以上）がみられたラットを実験に

用いた。糖尿病の発症を確認した雄性SDTラットを、1) 無治療コントロール (n=10) 群、2) SNK-860治療 (16mg/kg/day、n=15) 群の2群に分けた。薬物投与は混餌投与で行い、コントロール群には化合物が入っていない通常飼料 (CRF-1：オリエンタル酵母工業) を自由摂取させ、SNK-860治療群にはSNK-860 0.01333%含有CRF-1固形飼料を自由摂取させた。36週齢、52週齢、55週齢、58週齢の時点でラットを麻酔した後眼球を摘出し、病理組織検査に用いた。

【0019】

尚、SNK-860含有飼料の作製は次のとおりとした。SNK-860を秤量後、少量のCRF-1粉末飼料によく混合した。その後粉末飼料を加えていき、よく攪拌した後固形化した。今回設定した用量は16 mg/kgとした。設定用量、ラットの体重および1日の摂餌量から算出すると、飼料中の薬物濃度は0.01333%となった。

【0020】

病理組織検査は次のように行った。ラットをエーテルの吸入により麻酔した後、眼球を摘出した。摘出した眼球はグルタルアルデヒドとホルマリンの混液に浸した。60分後に実体顕微鏡下で半割の後、一晚4℃で保存した。翌朝常法に従ってパラフィンに包埋した後、視神経束を含む水平切片を作製した。切片の染色はヘマトキシリン・エオジンを用いて行った。組織学的評価は、視神経乳頭近傍の網膜について行い、硝子体からの牽引による網膜層の隆起および網膜層の厚さが著明なものを牽引性網膜剥離が陽性であるとした。本化合物の薬理効果は網膜剥離の発症率で評価した。

【0021】

2. 結果及び考察

本発明の薬物評価に使用したSDTラットは、罹病期間の長期化に伴いIRMA (網膜内最小血管異常症)、牽引性網膜剥離を高率に発現する為、58週令まで薬物の投与を行った。即ち、より長期の罹病期間を設定することで、発症抑制効果の明確化を図った。36週齢においては、病理学的には両群共に剥離の発症は認められなかった。一方、52週齢、56週齢あるいは58週齢では、無治療ラットでは牽引性網膜剥離の発症率が5/7眼 (71.4%) と高率であったのに対し、SNK-860治療ラットでは2/12 眼 (16.7%) と低率であった。これらの結果は、SNK-860がSDTラットの牽引性網膜剥離の出現を抑制することを示している。

【書類名】要約書

【要約】

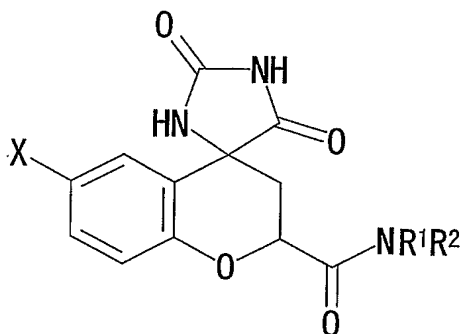
【課題】

糖尿病増殖前網膜症又は／及び糖尿病増殖網膜症に対する医薬、即ち、重症糖尿病網膜症の予防又は治療剤を提供することを課題とする。

【解決手段】

下記一般式で記載されるヒダントイン誘導体、中でも、(2S,4S)-6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリン]-2-カルボキサミドを有効成分とする、重症糖尿病網膜症の予防又は治療剤である。本剤は、主として、糖尿病増殖前網膜症又は／及び糖尿病増殖網膜症への進展抑制剤、又は、糖尿病増殖前網膜症又は／及び糖尿病増殖網膜症の進行抑制剤として使用される。

【化1】



(式中Xはハロゲンを意味し、R¹およびR²は、同時にあるいは別々に、水素原子、置換されていてもよいC1-6アルキル基を示すか、又は、R¹とR²は一緒に窒素原子と共に或いは更に他の窒素原子又は酸素原子と共に5～6員の複素環を示す。)

特願 2 0 0 4 - 0 4 4 8 1 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 1 4 4 5 7 7]

1. 変更新月日	1 9 9 0 年 8 月 1 0 日
[変更理由]	新規登録
住 所	愛知県名古屋市東区東外堀町 3 5 番地
氏 名	株式会社三和化学研究所